

*На правах рукописи*

**ШАЙМАРДАНОВА АЛЬФИЯ АЗГАМОВНА**

**ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ  
МОЧЕВИНЫ, ТИОМОЧЕВИНЫ, АЦИЛАМИДЫ И СИНТЕЗ  
ПЯТИЧЛЕННЫХ ФОСФАЦИКЛАНОВ С ЭНДОЦИКЛИЧЕСКОЙ СВЯЗЬЮ  
P-C НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.08 - химия элементоорганических соединений

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань - 2004

Работа выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской Академии Наук.

Научный руководитель	Кандидат химических наук Хайлова Н. А.
Научный консультант	доктор химических наук, профессор Пудовик М. А.
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Миронов В. Ф.
	доктор химических наук, профессор Коновалова И. В.
Ведущая организация:	Казанский государственный технологический университет им. С. М. Кирова

Защита диссертации состоится “ 17 ” июня 2004 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04. при Казанском государственном университете по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18. Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, НИХИ им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета им В.И.Ульянова-Ленина.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат диссертации разослан “ \_\_\_\_ ” мая 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета  
кандидат химических наук,  
доцент

Зазыбин А. Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В последнее десятилетие большой интерес вызывают гетероциклические производные фосфора, среди которых найдены соединения с широким спектром биологической активности, обладающие комплексообразующими свойствами, являющиеся эффективными присадками к смазочным маслам. К настоящему времени хорошо разработаны методы синтеза циклических структур с внутрициклическими связями фосфор-элемент – 1,3,2-дигетерофосфацикланов и практически отсутствуют достаточно универсальные, имеющие общий характер подходы к синтезу фосфацикланов с эндоциклическими связями Р-С. В то же время, интерес к таким структурам в последнее время существенно возрос. Наиболее перспективным подходом к получению соединений такого типа, с нашей точки зрения, являются внутримолекулярные превращения полифункциональных производных четырех координированного атома фосфора. Наличие в составе молекулы двух структурных фрагментов, способных взаимодействовать друг с другом, обеспечивает формирование гетероцикла. С этих позиций весьма многообещающими представляются функционально замещенные алкилфосфонаты(-фосфинаты). Наличие у атома фосфора галогеналкильной или аминоалкильной группы в сочетании с мочевиными, тиомочевинными, карбаматными, ациламидными и др. функциональными группами в результате их внутримолекулярного взаимодействия может приводить к синтезу кольчатых структур с эндоциклической связью Р-С различного состава и строения. В связи с этим поиск методов синтеза и изучение внутримолекулярных трансформаций функционально замещенных алкилфосфонатов(-фосфинатов) является актуальной задачей.

**Целью** данной диссертационной работы является разработка методов синтеза  $\alpha$ -галоген(-амино)алкил(тио)фосфонилированных(-фосфинилированных) мочевины, тиомочевины, ациламидов и синтез пятичленных фосфацикланов с эндоциклической связью Р-С на их основе.

**Научная новизна** работы состоит в следующем.

В результате присоединения первичных и вторичных аминов,  $\alpha$ -аминоалкилфосфонатов, амидофосфата натрия к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) получен широкий круг фосфорилированных тиомочевины, на основе которых синтезированы различные типы ненасыщенных гетероциклов – замещенных в кольце 1,3,4-тиазафосфолинов.

Разработаны методы синтеза хлорметилфосфонилированных(-фосфинилированных) мочевины присоединением аммиака, первичных и вторичных аминов к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам).

Впервые установлено, что в зависимости от природы заместителей у терминального атома азота под действием основания они претерпевают циклизацию с образованием насыщенных (1,4,2-диазафосфолинов) или ненасыщенных (1,3,4-оксазафосфолинов) пятичленных кольчатых структур. 1,3,4-Оксазафосфолины, имеющие в составе амидиновую группировку, претерпевают прототропные превращения и существуют в растворах в виде двух таутомерных форм.

Показано, что присоединение карбоновых и фосфорных кислот к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам), в отличие от аналогичной

реакции с изоцианатофосфатами, приводит к образованию не фосфорилированных ацилкарбаматов, а продуктов более сложных вторичных превращений – фосфорилированных мочевины, пиродифосфонатов(-фосфинатов), ангидридов карбоновых кислот.

Впервые найдено, что N-(дифенилфосфонил)бензил-N'-фенил- и N'-диалкоксфосфорил(тио)мочевины претерпевают гетероциклизацию с участием дифенилфосфонатного фрагмента - отщеплением молекулы фенола и формированием насыщенных гетероциклов - 1,3,4-диазафосфолидинов.

Впервые установлено, что хлорметилфосфонилированные-(фосфинилированные) (тио)мочевины – продукты присоединения O,O-дифенил( $\alpha$ -метиламино)бензилфосфоната к хлорметилизо(тио)цианатофосфонатам(-фосфинатам) циклизуются по двум направлениям в зависимости от природы фосфорилированного гетерокумулена, вводимого в реакцию. Внутримолекулярные превращения хлорметилфосфонил(фосфинил)тиомочевин осуществляются с участием хлорметильной и тиокарбонильной групп и приводят к образованию ненасыщенных гетероциклов (1,3,4-тиазафосфолинов); аналогичные по строению мочевины циклизуются с элиминированием молекулы фенола и получением насыщенных фосфацикланов.

Показано, что амиды диэтилфосфорной кислоты в отсутствие катализатора присоединяются к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием дифосфорилированных мочевины, которые в присутствии основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфолины, включающие эндо- и экзоциклические атомы фосфора.

Изученные процессы циклизации N-(O,O-дифенилфосфонил)бензил-N'-арил(тио)мочевин являются стереоселективными, что открывает перспективы для получения оптически чистых фосфацикланов. Синтезирован оптически чистый (S)-(-)-O,O-дифенил( $\alpha$ -фенилэтиламино)бензилфосфонат и на его основе взаимодействием с бис(хлорметил)изоцианатофосфинатом энантиомерно чистый 1,3,4-диазафосфолидин.

**Практическая значимость работы** заключается в разработке новых подходов к синтезу насыщенных и непредельных P,N,S,O-содержащих пятичленных гетероциклов с эндоциклической связью P-C, в том числе и энантиомерно чистых. Разработаны методы получения галогенметил(тио)фосфонилированных(-фосфинилированных) мочевины, тиомочевины, ациламида и изучены их внутримолекулярные трансформации, приводящие к формированию кольчатых структур.

**Апробация работы.** Материалы диссертации докладывались на XII Международная конференция по химии соединений фосфора (ICPS XII, Киев, 1999 г.); Первой Международной конференции “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов” (Москва, 2001 г.); XV Международная конференция по химии фосфора (ICPS – 15, Сендай, Япония, 2001 г.); Международном симпозиуме, посвященном 100 летию со дня рождения А.В.Кирсанова (Киев, 2002); Итоговой научной конференции ИОФХ им.А.Е.Арбузова КНЦ РАН (Казань, 2003 г.), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 6 статей и тезисы 6 докладов на международных научных конференциях и симпозиумах.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 146 страницах, включая 16 таблиц, 13 рисунков и библиографию из 146 ссылок и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. В первой главе, представляющий литературный обзор, обобщен и систематизирован материал по синтезу пятичленных гетероциклических соединений с эндоциклической связью Р-С. Во второй главе изложены результаты собственных исследований. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов.

В ходе работы широко использовались современные физико-химические методы исследования: ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , масс-спектропии, рентгено-структурный анализ.

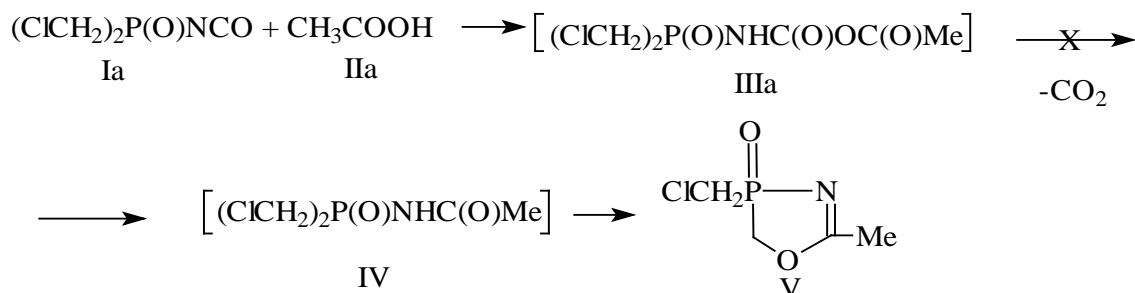
Работа поддержана грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 00-03-3287 и № 03-03-33064) и фондом НИОКР Академии Наук Республики Татарстан (грант 07-7.2-107/2002-2003 (Ф)).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ИЗОЦИАНАТОВ С КАРБОНОВЫМИ И ФОСФОРНЫМИ КИСЛОТАМИ

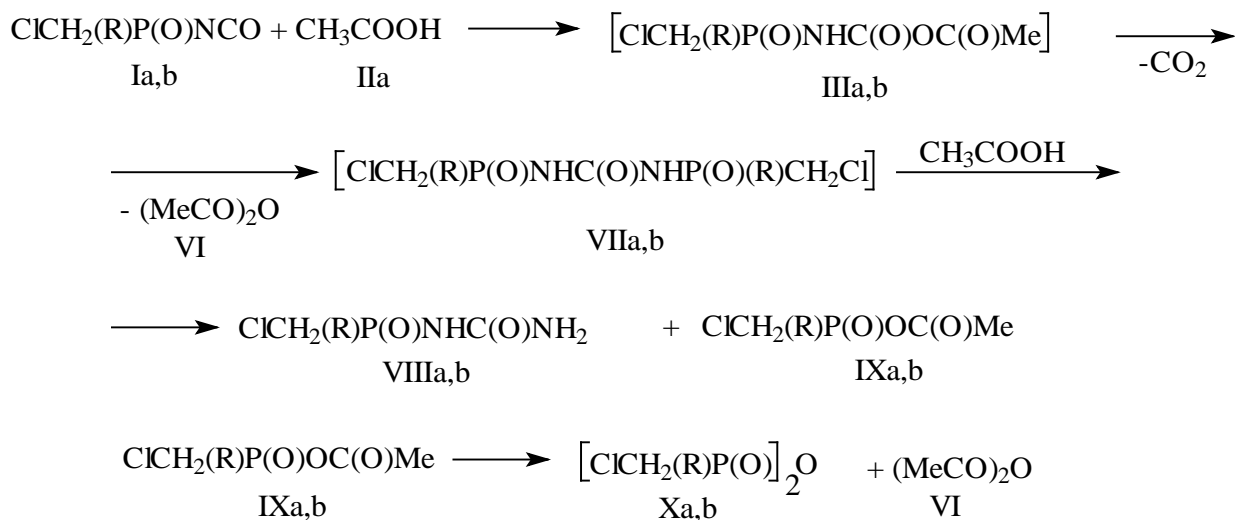
#### 1.1. Реакции хлорметилизоцианатофосфонатов(-фосфинатов) с карбоновыми кислотами.

Ранее было установлено, что фосфорилированные карбаматы, содержащие у атома фосфора хлорметильную группу, в присутствии основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфол-2-ины. Представляло интерес распространить найденную циклизацию на хлорметилфосфинилированные ациламиды и получить на их основе 2-алкилзамещенные 1,3,4-оксазафосфолины. С этой целью была предпринята попытка получить бис(хлорметил)ацетиламидофосфинат (IV) присоединением уксусной кислоты к бис(хлорметил)изоцианатофосфинату (Ia).



Однако вместо ожидаемого ацетоамидофосфината (IV) из реакционной смеси были выделены N-бис(хлорметил)фосфинилмочевина (VIIa) ( $\delta_{\text{P}}$  26.8 м.д.), тетрахлорметилпирофосфинат (Ха) ( $\delta_{\text{P}}$  38.5 м.д.) и уксусный ангидрид (VI). Видимо процесс протекает в соответствии с представленной схемой. На первой стадии уксусная кислота присоединяется по изоцианатной группе фосфината (Ia) с образованием соединения (IIIa). Далее происходит выделение углекислого газа, но образуется не ожидаемый ацетиламидофосфинат (IV), а дифосфорилированная мочеви́на (VIIa) и уксусный ангидрид (VI). Однако на этом реакция не останавливается, дифосфорилированная мочеви́на(VIIa), взаимодействуя с уксусной кислотой, присутствующей в реакционной смеси, образует

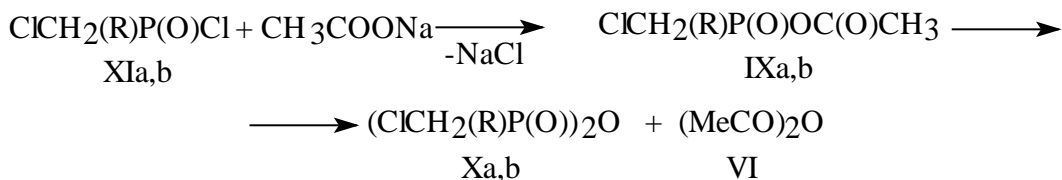
монофосфорилированную мочевины (VIIIa) и ацетилоксифосфинат (IXa), который диспропорционирует на пирофосфинат (Xa) и уксусный ангидрид (VI).



I, III, VII, VIII, IX, X, R = ClCH<sub>2</sub>(a), PhO(b)

Замена бис(хлорметил)изоцианатофосфината (Ia) на О-феноксихлорметилизоцианатофосфонат (Ib) приводит к образованию аналогичных продуктов.

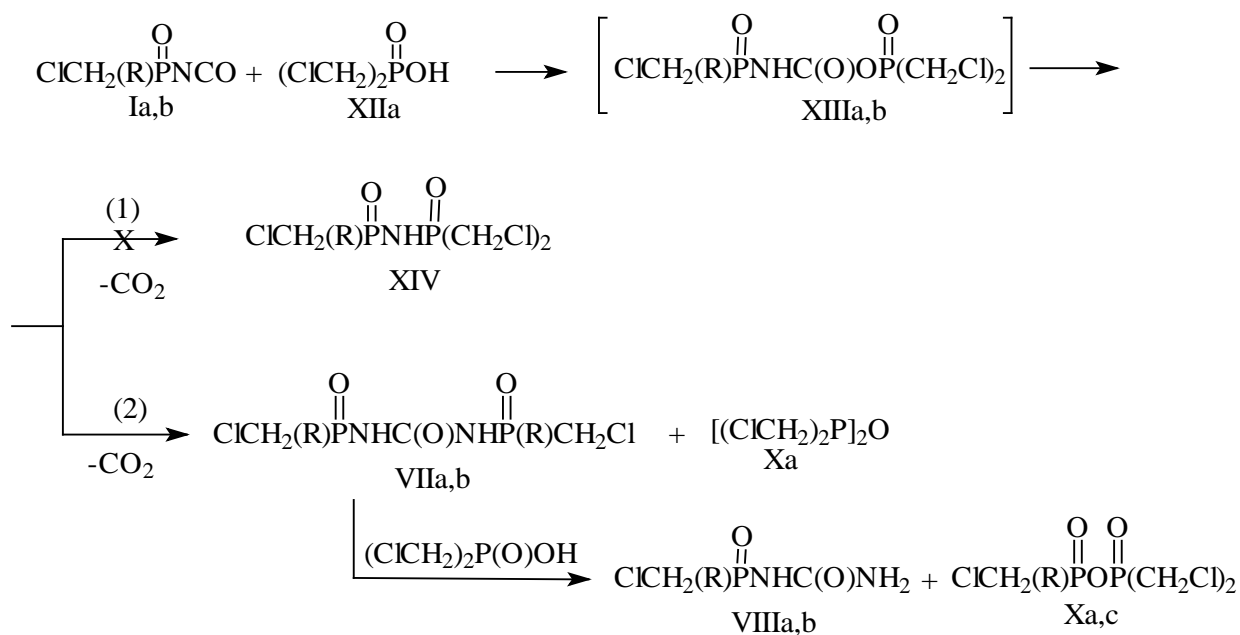
Смешанные ангидриды (IXa,b), были получены встречным синтезом, взаимодействием хлорметилхлорфосфината(фосфоната) (XIa,b) с ацетатом натрия.



IX, X, XI, R = ClCH<sub>2</sub> (a); PhO (b)

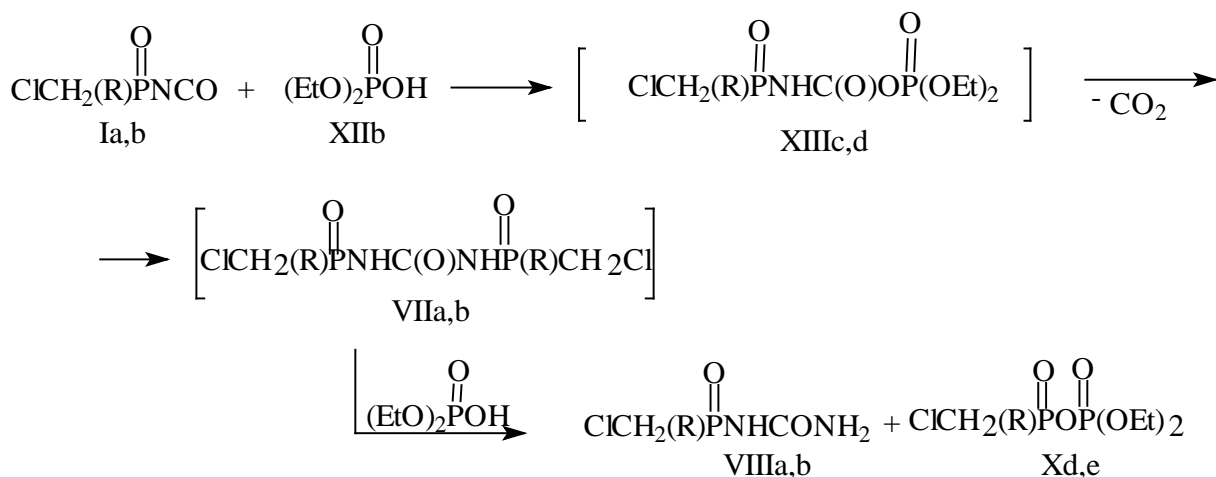
## **1.2. Реакции хлорметилизоцианатофосфонатов(-фосфинатов) с фосфорными и фосфиновыми кислотами.**

В рамках альтернативного подхода к синтезу фосфорилированных ациламидов мы также предприняли изучение реакции фосфорилированных изоцианатов (Ia,b) с фосфорными и фосфиновыми кислотами. Однако продуктами взаимодействия бис(хлорметил)изоцианатофосфината (Ia) с бис(хлорметил)фосфиновой кислотой (XIIa) оказались N-бис(хлорметил)фосфинилмочевина (VIIIa) и тетрахлорметилпирофосфинат (Xa). О-фенилхлорметилфосфонатоизоцианат (Ib) с бисхлорметилфосфиновой кислотой (XIIa) реагирует с образованием аналогичных продуктов.



I, XIII, VII, VII, R = ClCH<sub>2</sub>(a); PhO(b); X, R = ClCH<sub>2</sub>(a); PhO(c)

Реакция изоцианатов (Ia,b) с диэтилфосфатом (XIIb) протекает подобным образом. В результате взаимодействия бисхлорметилизоцианатофосфината (Ia) с диэтилфосфорной кислотой была выделена фосфинилмочевина (XIIa), в спектре ЯМР <sup>31</sup>P реакционной смеси присутствуют сигналы ангидрида (VIIa) (38.0 м.д.), бис(хлорметил)фосфиновой кислоты (XIIa) (32.07 м.д.), фосфорилированной мочевины (VIIIa) (26.8 м.д.). О-фенилхлорметилизоцианатофосфонат (Ib) менее реакционноспособен по сравнению с бисхлорметилфосфинатом (Ia). Взаимодействие фосфоната (Ib) с диэтилфосфорной кислотой (XXVb) происходит лишь на 20% в течение месяца.



I, VII, VIII, R = ClCH<sub>2</sub>(a); PhO(b); XIII, R = ClCH<sub>2</sub>(c); PhO(d);  
X, R = ClCH<sub>2</sub>(d); PhO(e).

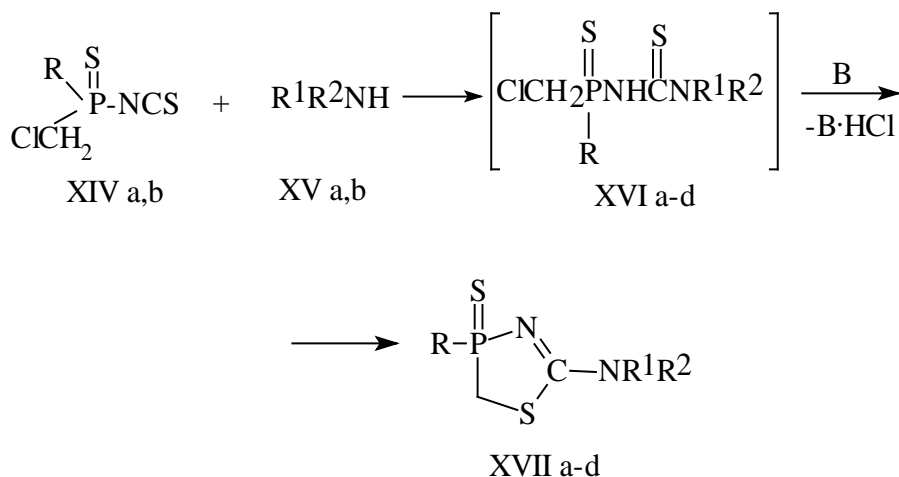
Для подтверждения образования смешанных ангидридов фосфорных(фосфиновых) кислот, соединения (X с-е) были получены взаимодействием хлорангидридов хлорметилфосфиновой(фосфоновой) кислот с натриевыми солями бисхлорметилфосфиновой и диэтилфосфорной кислот.

Сигналы в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  полученных соединений совпадают с образовавшимися при взаимодействии изоцианатов (I a,b) с соответствующими кислотами (XII a,b).

## 2. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОНИЛИРОВАННЫХ(-ФОСФИНИЛИРОВАННЫХ) ТИОМОЧЕВИН.

### 2.1. Тиомочевины, полученные присоединением аминов к фосфорилированным изотиоцианатам.

Фосфорилированные изотиоцианаты присоединяют первичные и вторичные амины с образованием N-фосфорилированных тиомочевин (XXXI), которые в результате внутримолекулярного алкилирования атома серы тиокарбонильной группы хлорметильной группой образуют 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфол-2-ины (XXXII) с отщеплением хлороводорода. Промежуточно образующиеся тиомочевины (XXXI) не выделяются и спектрально не фиксируются.



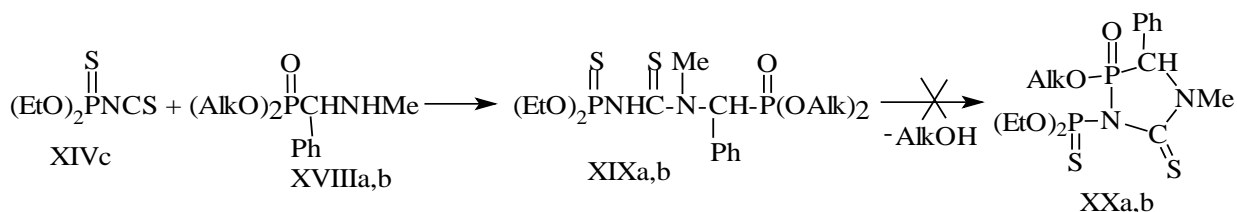
XIV, R = ClCH<sub>2</sub>(a); PhO(b); XV, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = t-Bu(a), R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(b); XVI, XVII, R = ClCH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = t-Bu(a), R = PhO, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = t-Bu(b); R = ClCH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(c), R = PhO, R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(d).

Методом РСА исследована молекулярная и кристаллическая структура 2-трет-бутиламино-4-фенокси-4-тиоксо-1,3,4-тиазафосфол-2-ина (XVIIb), конформация цикла этой молекулы - Р-конверт. Фенокси группа при атоме фосфора расположена в аксиальном положении. Кристаллическая упаковка молекул определяется межмолекулярными водородными связями N-H...S (с атомом серы тиофосфорильной группы). В кристалле образуются бесконечные зигзагообразные цепочки вдоль оси x.



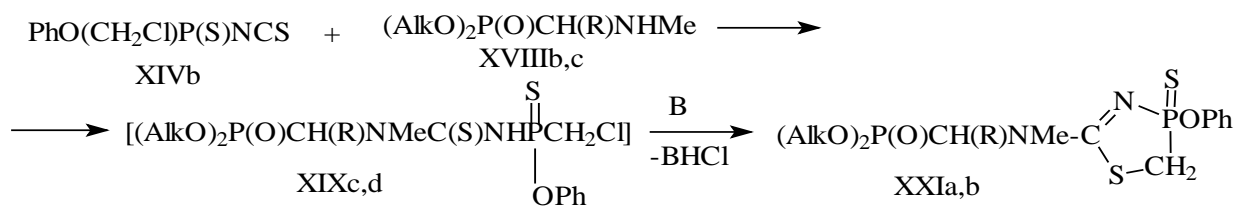
## 2.2. Дифосфорилированные тиомочевины, полученные присоединением $\alpha$ -аминофосфонатов к фосфорилированным изотиоцианатам.

Известно, что  $\alpha$ -аминофосфонаты присоединяются к алкилизотиоцианатам с образованием N,N'-дизамещенных (тио)мочевин, которые являются устойчивыми соединениями и только в жестких условиях в присутствии катализатора - 1,4-диазабисцикло[2,2,2]октана циклизуются в 1,4,2-диазафосфолидины. Нами были получены N-(диэтокситиофосфорил)-N'-метил-N'-( $\alpha$ -бензилтиомочевины (XIXa,b) присоединением фосфорилированных изотиоцианатов к диалкил- $\alpha$ -аминофосфонатам (XVIIIa,b), однако получить циклические продукты (XX) не удалось даже при длительном кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина или пиридина.



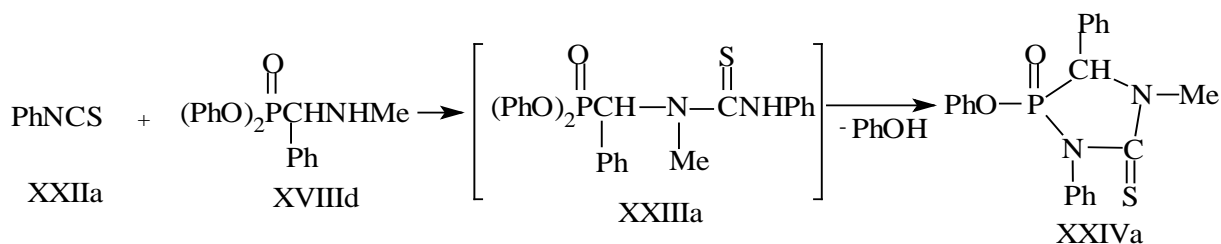
XVIII, XIX, XX, R = Et(a), R = iPr(b).

Ранее было показано, что диалкил- $\alpha$ -алкиламиноалкилфосфонаты (XVIIIb,c) реагируют с О-фенилизотиоцианатохлорметилфосфонатом (XIVb) в присутствии основания (соотношение 1:1:1) с образованием диалкил-[N-(4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолин-2-ил)-N-метиламино(алкил, арил)метил]фосфонатов (XXVIa,b). Т.е. взаимодействие хлорметилизотиоцианатофосфонатов с диалкил- $\alpha$ -аминоалкилфосфонатами протекает так же как с нефосфорилированными аминами, промежуточно образующиеся дифосфорилированные тиомочевины сразу же циклизуются без участия диалкилфосфонатного фрагмента.



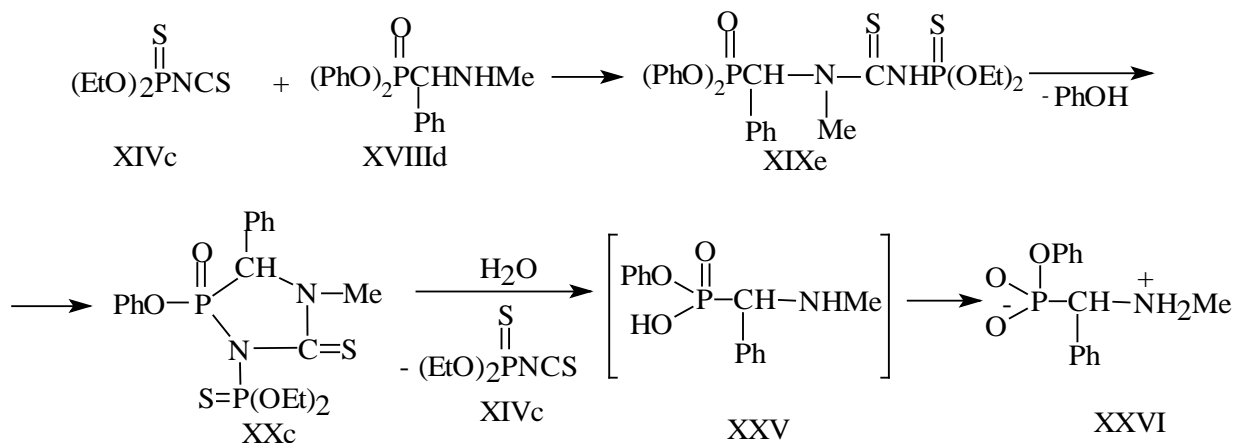
XVIII, Alk = i-Pr, R = Ph(b); Alk = Et, R = i-Pr(c); XIX Alk = i-Pr, R = Ph(c); Alk = Et, R = i-Pr(d); XXI, Alk = i-Pr, R = Ph(a); Alk = Et, R = i-Pr(b)

При присоединении фенилизотианата к диалкиловым эфирам аминокислот образуются устойчивые фосфорилированные тиомочевины. Однако в случае дифенилового эфира  $\alpha$ -аминофосфоновой кислоты (XVIIId) реакция на этом не останавливается. При взаимодействии О,О-дифенил( $\alpha$ -метиламино)бензилфосфоната (XVIIId) с фенилизотиоцианатом (XXIIa) в присутствии каталитических количеств триэтиламина был выделен 1,3,4-диазафосфолидин (XXIVa). Зафиксировать спектрально промежуточно образующуюся N,N'-дизамещенную тиомочевину (XXIIIa) не удается.



Для выяснения является ли образование соединения (XXIVa) частным случаем, или же подобная циклизация характерна для N-(дифенилфосфоно)метилтиомочевин (XXVIII), мы изучили присоединение различных фосфорилированных изотиоцианатов к O,O-дифенил-α-аминофосфонату (XVIIIId).

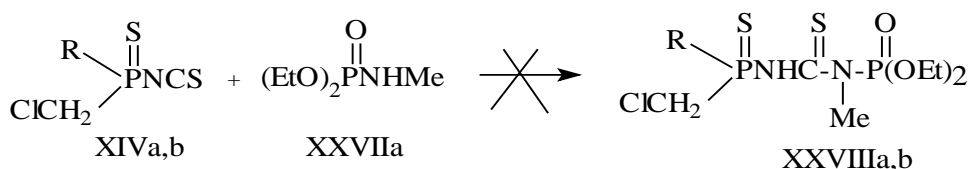
При присоединении аминобензилфосфоната (XVIIIId) к изотиоцианатотиофосфату (XIVc), по данным спектров ЯМР <sup>31</sup>P образующаяся первоначально тиомочевина (XIXe) (δ<sub>p</sub> 62.03 и 12.71 м.д.), так же как в предыдущем случае, быстро циклизуется в фосфациклан (XXc) (δ<sub>p</sub> 61.12. и 21.83 м.д.)



N-Фосфорилированный диазафосфолидин (XXc) оказался гидролитически неустойчивым соединением, превращающимся под действием влаги воздуха в изотиоцианатотиофосфат (XIVc) (δ<sub>p</sub> 46.29 м.д.) и O-фенил-α-метиламинобензилфосфонат (XXV), существующий в виде внутренней соли (XXVI). В специально поставленном опыте было показано, что фенол с изотиоцианатотиофосфатом (XIVc) в этих условиях не реагирует.

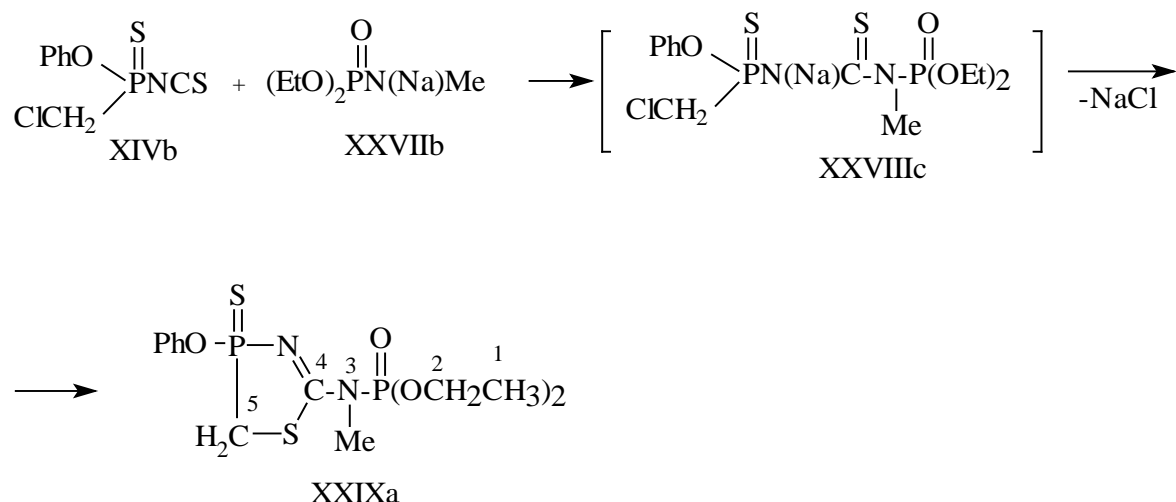
Особый интерес представляло изучение реакции аминофосфоната (XVIIIId) с хлорметилизотиоцианатофосфонатами(-фосфинатами) (XIVa,b). В данном случае возможны два направления циклизации первоначально образующихся мочевины (XIXf,g): (а) – с участием дифенилфосфонового фрагмента, отщеплением молекулы фенола и образованием насыщенных гетероциклов (XXd,e), (б)- с участием хлорметильной и тиокарбонильной групп и образованием ненасыщенных гетероциклов (XXIc,d).



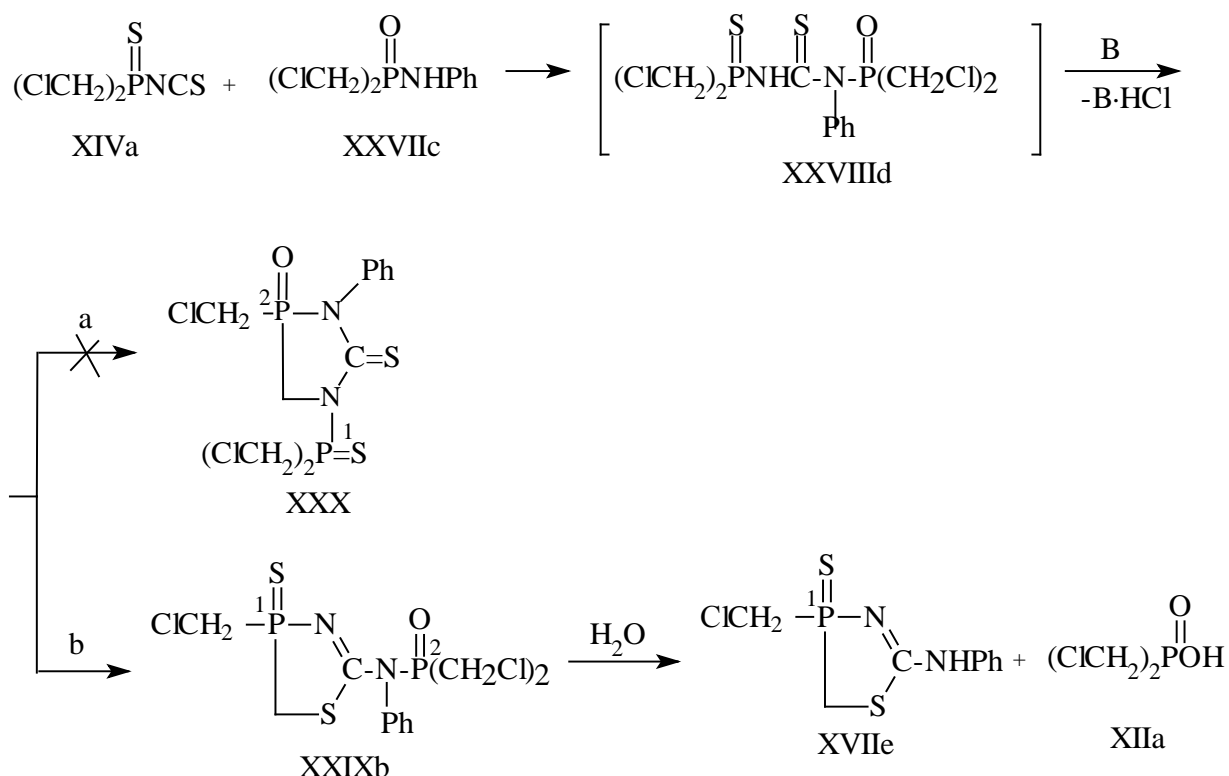


XIV, XXVIII, R = ClCH<sub>2</sub>(a); R = PhO(b)

Однако при взаимодействии натриевой соли амида диэтилфосфорной кислоты (XXVIIb) с изотиоцианатофосфонатом (XIVb) был получен тиазафосфолин (XXIXa).



В отличие от амидов фосфорных кислот N-фениламид-бис(хлорметил)фосфоновой кислоты (XXVIIc) взаимодействует с бис(хлорметил)фосфинилизотиоцианатом (XIVa). Следует отметить, что циклизация образующейся в данной реакции дифосфорилированной тиомочевины (XXVIIId) теоретически может протекать по двум направлениям: 1) алкилирование атома азота вторичной аминогруппы хлорметильной группой при фосфинатном P(2) атоме (направление а) с образованием насыщенного гетероцикла (XXX); 2) алкилирование атома серы тиокарбонильной группы хлорметильной группой, связанной с P(1) атомом фосфора (направление б) и образованием ненасыщенной циклической структуры – 1,3,4-тиазафосфолина (XXIXb).



В данном случае реализуется направление (b) и образуется тиазафосфолин (XXIXb). Была предпринята попытка очистить продукт с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия хлороформом. Однако вследствие гидролитического разрыва экзоциклической связи P-N в результате очистки был выделен 2-фениламино-4-тиоксо-4-хлорметил-1,3,4-тиазафосфолин (XVIIe).

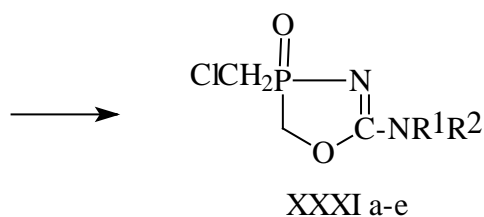
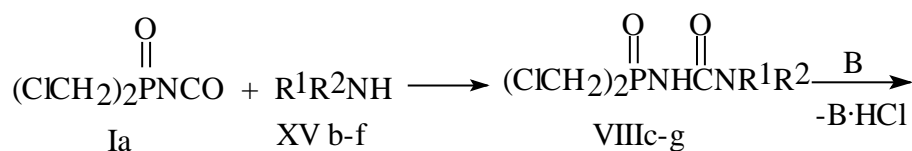
Таким образом, дизамещенные фосфорилированные тиомочевины, полученные на основе хлорметилфосфорилизо(тио)цианатов, подвергаются циклизации с участием хлорметильной и тиокарбонильной групп, с образованием ненасыщенных гетероциклов – 1,3,4-тиазафосфолинов.

### 3. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОНИЛИРОВАННЫХ(-ФОСФИНИЛИРОВАННЫХ) МОЧЕВИН

#### 3.1. Монофосфорилированные мочевины, полученные присоединением аминов к фосфорилированным изоцианатам.

С целью расширения синтетических возможностей развиваемого подхода, изучения условий циклизации фосфорилированных мочевины и получения новых типов 1,3,4-оксазафосфолинов мы изучили реакции некоторых первичных, вторичных аминов с фосфорилированными изоцианатами.

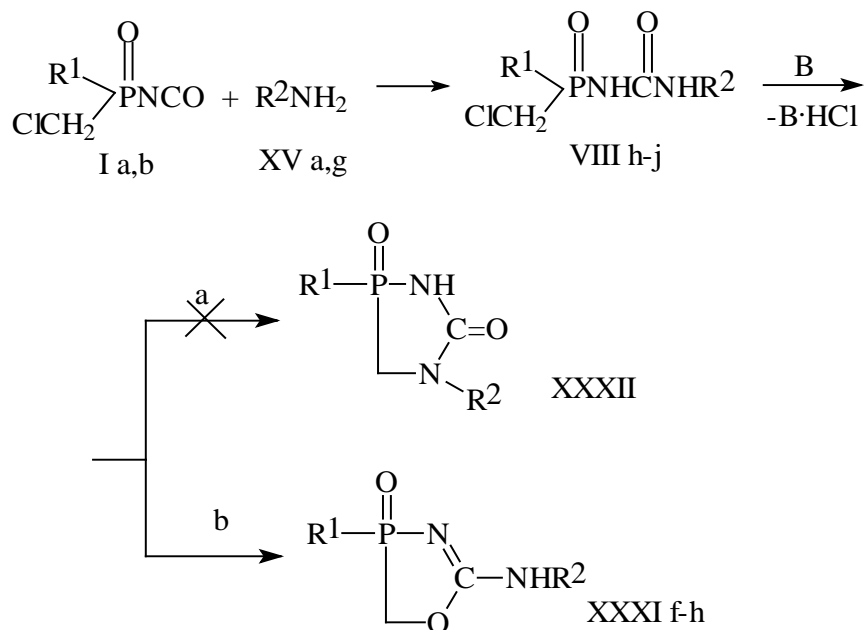
Бис(хлорметил)изоцианатофосфинат (Ia) легко присоединяет вторичные амины с образованием N-фосфорилированных мочевины (VIIIc-g), которые в отличие от подобных тиомочевин (XIV) довольно устойчивы.



XV,  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{b})$ ;  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}(\text{c})$ ;  $\text{Pr}(\text{d})$ ;  $\text{Bu}(\text{e})$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5(\text{f})$ ; VIII,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}(\text{c})$ ;  $\text{Pr}(\text{d})$ ;  $\text{Bu}(\text{e})$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{f})$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5(\text{g})$ ; XXXI,  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{a})$ ;  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}(\text{b})$ ;  $\text{Pr}(\text{c})$ ;  $\text{Bu}(\text{d})$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5(\text{e})$ .

В присутствии основания хлорметилфосфинилмочевины, циклизуется с образованием 1,3,4-оксазафосфол-2-инов (XXXI a-e) в результате внутримолекулярного алкилирования атома кислорода карбонильной группы. Соединения (VIII с-g) и (XXXI a-e) получены с хорошими выходами, их строение установлено на основании данных ИК и ЯМР спектроскопии.

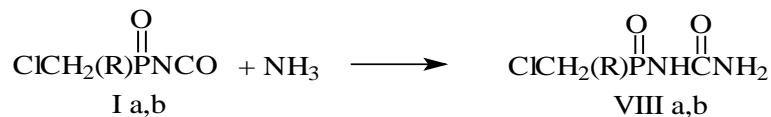
При взаимодействии хлорметилизоцианатофосфонатов(фосфонатов) (I a,b) с первичными аминами образуются N-фосфорилированные мочевины (VIII h-j), которые содержат два подвижных протона - у связующего и терминального атомов азота. В этом случае появляется возможность замыкания цикла по терминальному атому азота с образованием 1,4,2-диазафосфолидина (XXXII) (направление а), и по атому кислорода карбонильной группы с образованием 1,3,4-оксазафосфолинов (XXXI f-h) ( направление б).



I,  $\text{R}^1 = \text{ClCH}_2(\text{a})$ ;  $\text{PhO}(\text{b})$ ; XV,  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}(\text{a})$ ;  $\text{Ph}(\text{g})$ ; VIII,  $\text{R}^1 = \text{ClCH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}(\text{h})$ ;  $\text{R}^1 = \text{PhO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}(\text{i})$ ;  $\text{R}^1 = \text{ClCH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}(\text{j})$ ; XXXI,  $\text{R}^1 = \text{ClCH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}(\text{f})$ ;  $\text{R}^1 = \text{PhO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}(\text{g})$ ;  $\text{R}^1 = \text{ClCH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}(\text{h})$ .

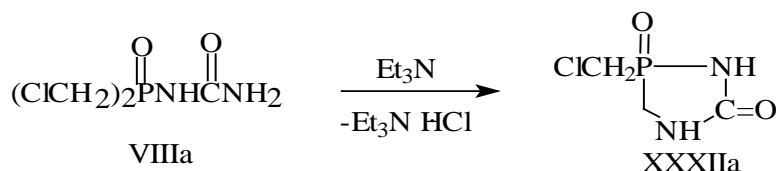
Оказалось, что оба направления могут быть реализованы, в зависимости от заместителей у терминального атома азота. При наличии алкильных или арильных заместителей реализуется только направление б, и были получены 1,3,4-оксазафосфол-2-ины (XXXI f-h).

Направление реакции а реализуется для хлорметилфосфонил(фосфинил)мочевин (VIII a,b), имеющих в составе первичную аминогруппу, которые были получены присоединением аммиака к хлорметилфосфонил(фосфинил)изоцианатам (I a,b).

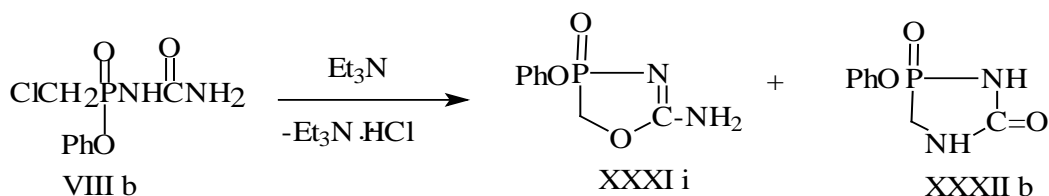


I, VIII, R = ClCH<sub>2</sub>(a); PhO(b)

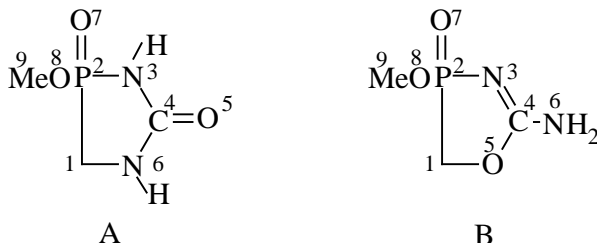
N-(бисхлорметилфосфинил)мочевина (VIIIa) под действием основания при кипячении в ацетонитриле циклизуется с образованием только 2-хлорметил-2,5-диокса-1,4,2-диазафосфолидина (XXXIIa).



Циклизация N-(О-фенилхлорметилфосфонил)мочевины (VIIIb) протекает по двум направлениям. При кипячении ее в ацетонитриле в присутствии основания одновременно образуются и 1,3,4-оксазафосфол-2-ин (XXXI i) ( $\delta_p$  52.91, 50.57 м.д.), и 1,4,2-диазафосфолидин (XXXII b) ( $\delta_p$  20.7 м.д.). Диазафосфолидин (XXXII b) был выделен с выходом 66%, оксазафосфолин (XXXI i) выделить в аналитически чистом виде не удалось.



Были проведены теоретические расчеты относительной энергии изомеров 1,3,4-оксазафосфол-2-ина (А) и 1,4,2-диазафосфолидина (В) методами ab initio на уровне HF/3-21G\* по программе GAMESS и полуэмпирическими методами MNDO и PM3.

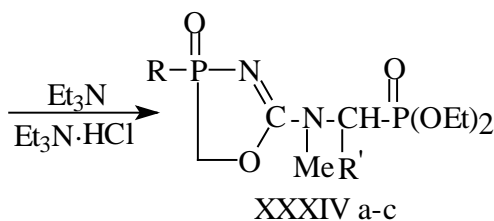
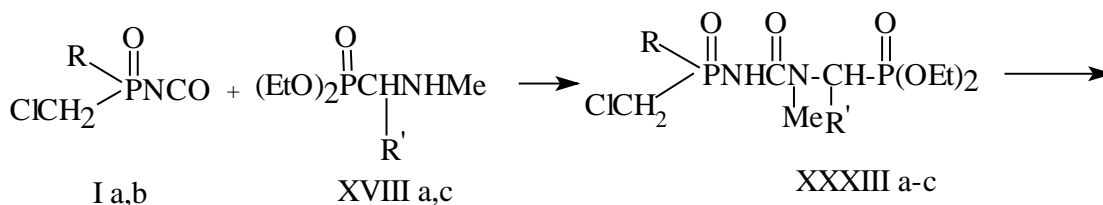


Все три использованные метода расчета показывают значительную предпочтительность диазафосфолидиновой структуры (А) по сравнению с оксазафосфолиновой (В) на 87, 55 и 78 кДж/моль, соответственно. Отсюда можно

сделать вывод, что исследуемые нами циклизации не являются термодинамически контролируемые. Образование 1,3,4-оксазафосфолиновой структуры (XXXI h), а не более стабильной диазафосфолидиновой - (XXXII), возможно является следствием кинетического контроля этой реакции или стерической затрудненности, обусловленной наличием у терминального атома азота объемных заместителей.

### **3.2. Дифосфорилированные мочевины, полученные присоединением α-аминофосфонатов к фосфорилированным изоцианатам.**

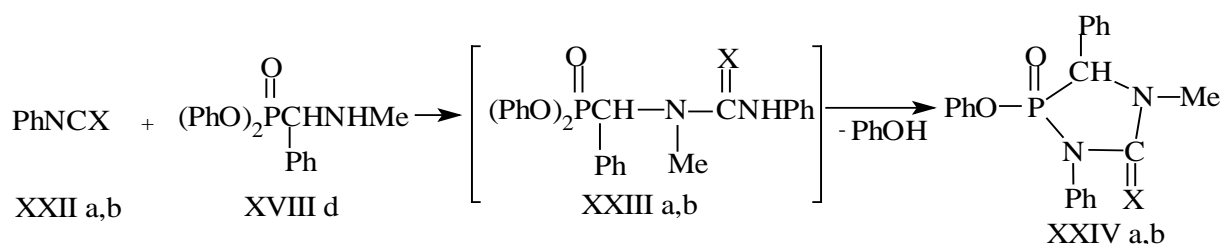
Взаимодействием хлорметилизоцианатофосфонатов(-фосфинатов) (I a,b) α-аминоалкилфосфонатами (XVIIIa,c) были получены N,N'-дифосфорилированные мочевины (XXXIII a-c). При действии на фосфорилированные мочевины (XXXIII a-c) эквимольного количества триэтиламина происходит отщепление хлороводорода и образование 1,3,4-оксазафосфол-2-инов (XXXIV a-c).



I, R = ClCH<sub>2</sub> (a), PhO (b); XVIII, R' = Ph (a), i-Pr (c); XXXIII, XXXIV, R = ClCH<sub>2</sub>, R' = Ph (a), R = PhO, R' = Ph (b); R = PhO, R' = i-Pr (c)

Хорошо изучены реакции присоединения O,O-диалкил(α-амино)фосфонатов к фенилизотиоцианату и фенилизотиоцианату, которые приводят к образованию фосфорилированных мочевины. Продуктом взаимодействия фенилизотиоцианата (XXIIa) с O,O-дифенил(α-метиламино)бензилфосфонатом (XVIII d) является 2-тион-1,3,4-диазафосфолидин (XXIV a). Оказалось, что при замене фенилизотиоцианата на фенилизотиоцианат реакция протекает аналогично. Присоединение O,O-дифенил(α-метиламино)бензилфосфоната (XVIII d) к фенилизотиоцианату (XXII b) протекает легко в присутствии каталитических количеств триэтиламина, и так же как в случае с фенилизотиоцианатом (XXIIa), приводит к образованию 1,3,4-диазафосфолидина (XXIVb). Вследствие быстро протекающей циклизации промежуточно образующихся N,N'-дизамещенных (тио)мочевин (XXIII a,b) зафиксировать их спектрально не удастся. На схеме приведены структуры соединений, а также значения энтальпий образования реагентов, продуктов (ΔH<sub>f</sub>, кДж/моль) и тепловые эффекты реакций (ΔΔH<sub>f</sub>, кДж/моль).





XXII, XXIII, XXIV, X = S(a), X = O(b)

$$\Delta H_f(\text{XXIIa}) = 27$$

$$\Delta H_f(\text{XXIVa}) = 54.66$$

$$\Delta H_f(\text{XXIIb}) = 49.47$$

$$\Delta H_f = -310.30$$

$$\Delta H_f = -90.37$$

$$\Delta H_f(\text{XXIVb}) = -250.92$$

$$\Delta \Delta H_f(a) = -3.72$$

$$\Delta \Delta H_f(b) = -80.46$$

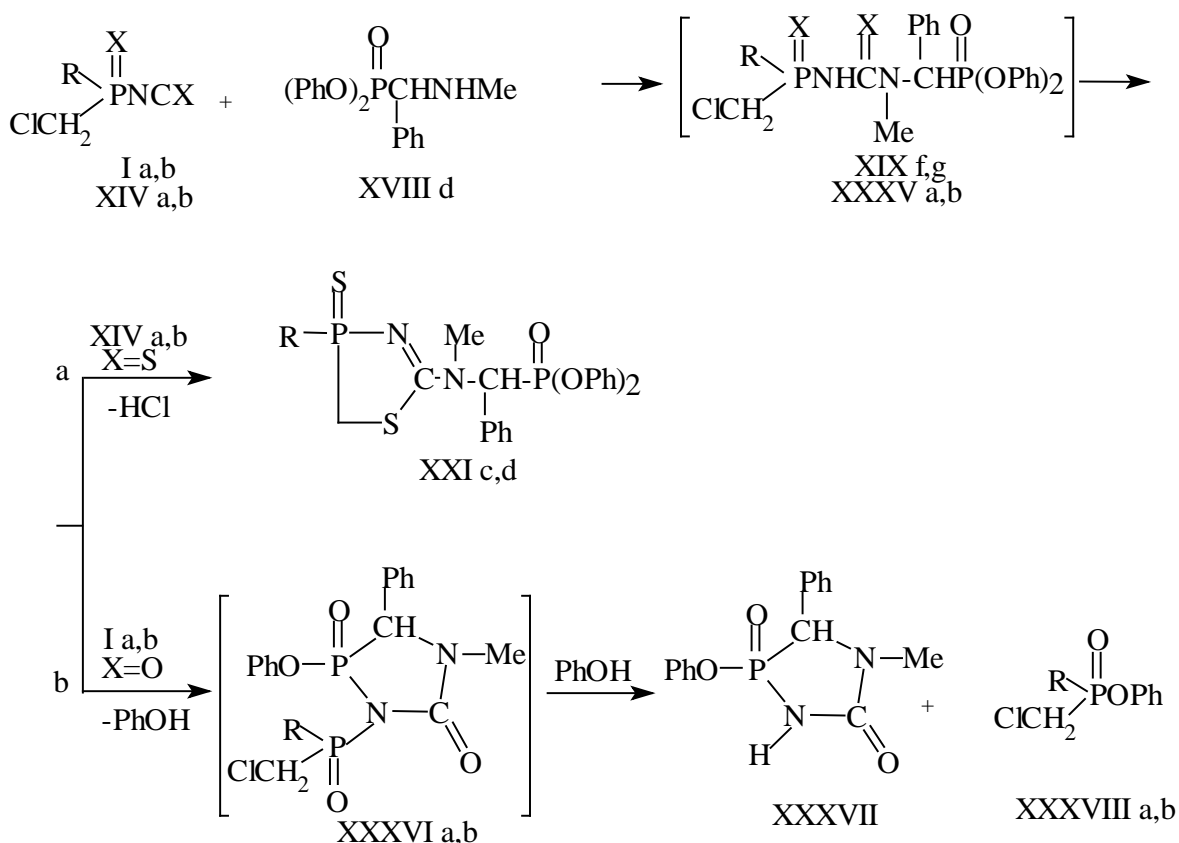
Молекулы 1,3,4-диазафосфолидинов (XXIV a,b) включают два асимметрических центра, что предопределяет возможность образования в ходе циклизации смеси двух диастереомеров. Однако при взаимодействии аминоалкилфосфоната (XVIII d) с фенилизо(тио)цианатами (XXII a,b) было выделено только по одному диастереомеру, что свидетельствует о высокой стереоселективности изученных реакций. Это, в свою очередь, открывает перспективы для получения оптически чистых фосфорорганических соединений.

Молекулярная и кристаллическая структура 1,3,4-диазафосфолидинов (XXIV a,b) была исследована методом РСА. Поскольку кристаллы (XXIVa) и (XXIVb) изоструктурны, молекулы этих соединений имеют практически одинаковую конформацию. Гетероцикл молекул (XXIV a,b) имеет *твист*-конформацию – отклонения атомов N<sup>1</sup> и N<sup>4</sup> от плоскости атомов P<sup>2</sup>C<sup>3</sup>C<sup>5</sup> составляют -0.227(2) и 0.212(2) Å в молекуле (XXIVb), -0.211(2) и 0.203(2) Å в молекуле (XXIVa) соответственно. Феноксигруппа при атоме фосфора находится в псевдоаксиальном положении, остальные заместители при атомах цикла – в псевдоэкваториальном. В целом геометрические параметры молекул (XXIV) обычные.

Расчёты устойчивости участвующих в данной реакции соединений, проведённые в рамках полуэмпирического квантовохимического метода PM3 [10] и нашедшие отражение в значениях энтальпий образования (на схеме представлены значения  $\Delta H_f$  наиболее устойчивых конформеров в кДж/моль), подтверждают энергетическую выгодность обсуждаемых процессов. При этом реакция с фенилизоцианатом (XXIIb) более экзотермична (  $\Delta \Delta H_f(b) = -80.46$  кДж/моль), чем реакция с фенилизотиоцианатом (XXIIa) ( $\Delta \Delta H_f(a) = -3.72$  кДж/моль). Последнее вообще характерно для процессов образования диазафосфолидиновых структур с группой C=O (тип XXIVb), по сравнению с аналогами, включающими C=S группу (тип XXIVa), что наблюдалось нами на большом числе примеров.

Особый интерес представляло изучение реакции аминофосфоната (XVIII d) с хлорметилизоцианатофосфонатами(-фосфинатами) (I a,b). Циклизация первоначально образующихся мочевины (XXXV a,b) может протекать по двум направлениям. Первое (a) - замыкание циклической системы с участием хлорметильной и карбонильной групп и формированием ненасыщенных

гетероциклов. Второе (б)- с отщеплением молекулы фенола и образованием насыщенных гетероциклов (XXXVI a,b).

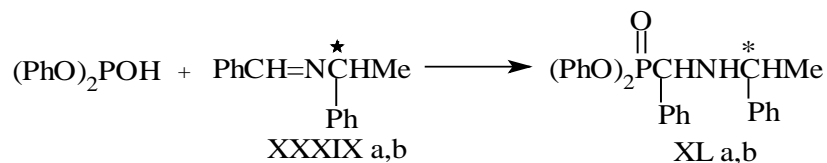


I, XXXVI, R = ClCH<sub>2</sub>, X = O(a), R = PhO, X = O(b); XIV, R = ClCH<sub>2</sub>, X = S(a), R = PhO, X = S(b); XIX, R = ClCH<sub>2</sub>, X = S(f), R = PhO, X = S(g); XXI, R = ClCH<sub>2</sub>(c), R = PhO(d); XXXV, XXXVI, XXXVIII R = ClCH<sub>2</sub>(a), R = PhO(b).

Если в случае хлорметилфосфонированных(фосфинилированных) тиомочевин (XIX f,g) реализуется первое направление с образованием 1,3,4-тиазафосфол-2-инов (XXIc,d), то присоединение аминоалкилфосфоната (XVIII d) к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) (I a,b) протекает по второму направлению с элиминированием молекулы фенола и образованием фосфацикланов (XXXVI a,b). Последние под действием выделившегося фенола претерпевают разрыв экзоциклической связи P-N с образованием эфиров (XXXVIII a,b) и 1,3,4-диазафосфолидина (XXXVII). Даже в присутствии основания отщепления хлористого водорода и образования оксазафосфолина не происходит. Все продукты реакции выделены в индивидуальном состоянии, их состав и строение подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P диазафосфолидина (XXXVII) наблюдаются два набора сигналов, относящихся к двум диастереомерам. Один из них (δ<sub>p</sub> 20.80 м.д.) был выделен в индивидуальном виде дробной кристаллизацией из ацетонитрила. Строение продукта (XXXVII) подтверждают данные масс-спектрометрии высокого разрешения.

Изученные процессы являются высокостереоселективными и открывают перспективы для получения оптически активных фосфорсодержащих гетероциклических соединений. Продолжая эти исследования, для введения в продукты циклизации дополнительного хирального центра, в реакциях с

изоцианатами (I a,b) мы использовали оптически активный аминифосфонат. Из рацемического (1-фенил) этиламина и бензальдегида был синтезирован бензальфенилэтилимин (LIXa), из которого взаимодействием с дифенилфосфитом (LVIII) был получен  $\alpha$ -аминофосфонат (LX). Это соединение было выделено в виде смеси двух изомеров, о чем свидетельствует удвоенный набор групп сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в соотношении 60% : 40% .

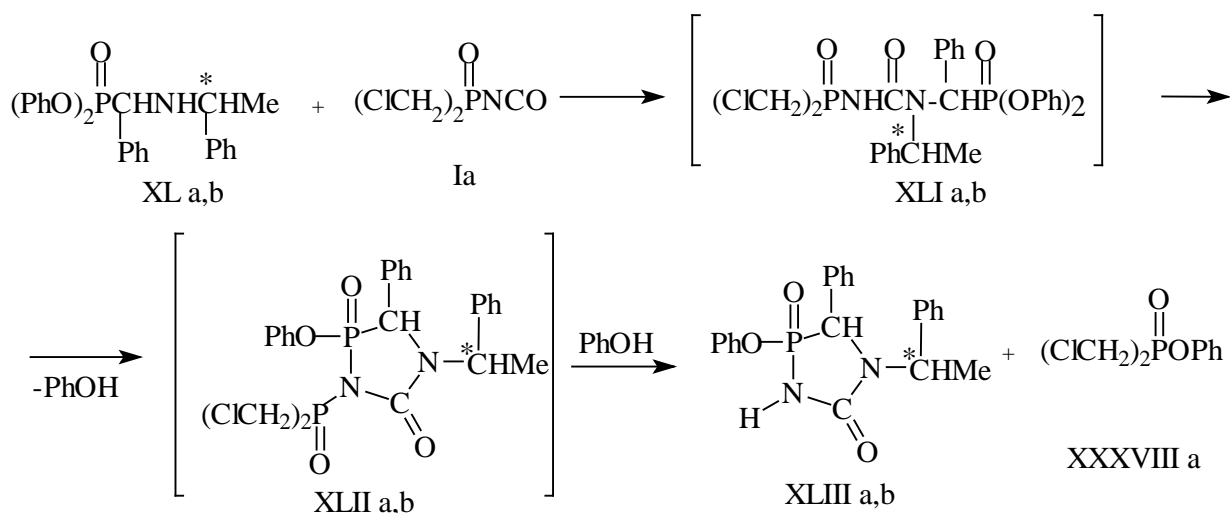


XXXIX, XL, C\* = S(+/-)(a), S(-)(b)

Было изучено взаимодействие полученного аминифосфоната, содержащего два асимметрических центра с фенилизоцианатом (Xa) и бис(хлорметил)фосфинатоизоцианатом (XXa). Оказалось, что присоединение  $\alpha$ -аминофосфоната (LIXa) к фенилизоцианату протекает настолько медленно, что исходные подвергаются гидролизу и выделить какие-либо продукты взаимодействия не удалось. При взаимодействии аминифосфоната (XLa) с фосфинилизоцианатом (Ia) с выходом 28% был получен 1-Фенилэтил-2,4-диоксо-4-фенокси-5-фенил-1,3,4-диазафосфолидин (XLIIIa), находящийся по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  спектроскопии в виде смеси двух диастереомеров [соотношение изомеров ( $\delta_{\text{P}}$ , м.д.) 20.8 : 21.5 = 35% : 65%]. Строение продукта (XLIIIa) подтверждают данные масс-спектрометрии электронного удара (ЭУ).

Из (S)-(-)- (1-фенил)этиламина и бензальдегида был синтезирован бензальфенилэтилимин (XXXIXb). При присоединении дифенилфосфита к оптически активному бензальфенилэтилмину (XXXIXb) образуется смесь диастереомеров ( $\alpha$ -фенилэтиламино)бензилфосфоната (XLb). В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционной смеси содержались два сигнала: 16.64 и 16.25 м.д. в соотношении 2.6:1.0. В результате четырехкратного переосаждения из ацетонитрила в эфир был получен оптически активный (S)-(-)-O,O-дифенил( $\alpha$ -фенилэтиламино)бензилфосфонат (XLb) с т.пл. 122-123°C ( $\delta_{\text{P}}$  16.0,  $[\alpha]_{\text{D}} = -53.7$ ) и (S)-(+/-)-O,O-дифенил( $\alpha$ -фенилэтиламино)бензилфосфонат (XLa) в виде смеси двух диастереомеров с т.пл. 104-105°C ( $\delta_{\text{P}}$ , м.д.: 16.84, 17.13 в соотношении 72%:28%). Методом РСА исследованы обе формы.

При взаимодействии с бис(хлорметил)изоцианатофосфинатом (Ia) оптически активного (S)-(-)-O,O-дифенил( $\alpha$ -фенилэтиламино)бензилфосфоната (XL b) образуются два диастереомера 2,4-диоксо-5-фенил-1-фенилэтиламино-4-фенокси-1,3,4-диазафосфолидина (XLIII b)  $\delta_{\text{P}}$  22.83 и 21.51 м.д. (в соотношении 82%:18%), а также фениловый эфир бис(хлорметил)фосфиновой кислоты (XXXVIIIa) ( $\delta_{\text{P}}$  37.5 м.д.). Был выделен один диастереомер соединения (XLXIIIb) с т.пл. 182-183°C ( $\delta_{\text{P}}$ , м.д.: 21.6.  $[\alpha]_{\text{D}} +31.0$ ) с выходом 45%.

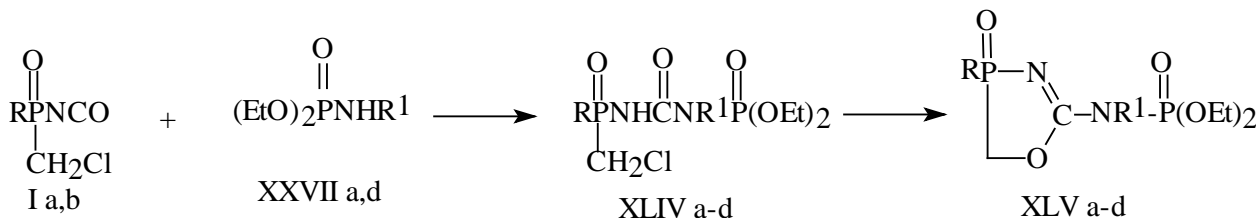


XL, XLI, XLII, XLIII, C\* = S(+/-)(a), S(-)(b); XXXVIII, R = ClCH<sub>2</sub>(a)

Таким образом, дизамещенные фосфорилированные мочевины, полученные присоединением к хлорметиоизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) α-аминалкилофосфонатов могут служить базовыми соединениями для синтеза фосфацикланов с эндоциклической связью P-C, в том числе и оптически активных.

### 3.3. Дифосфорилированные мочевины, полученные присоединением амидов фосфорных кислот к фосфорилированным изоцианатам.

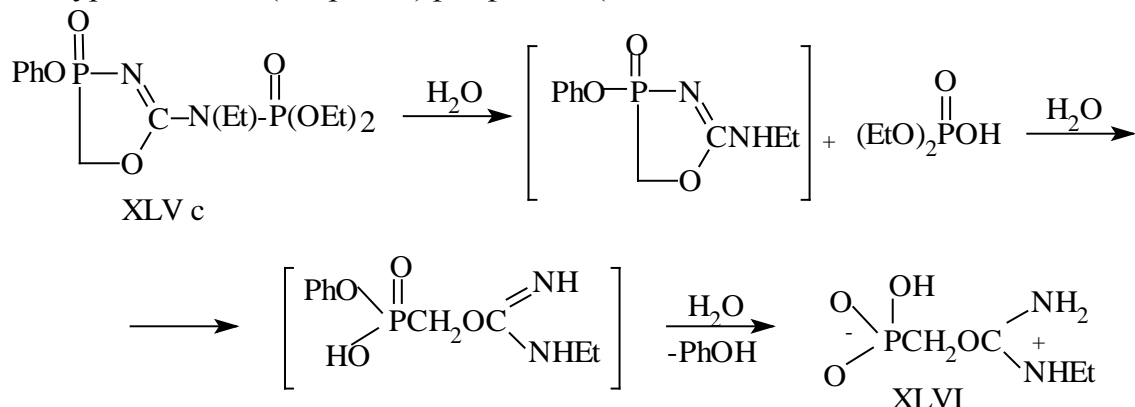
Следующий этап работы заключался в синтезе дизамещенных, дифосфорилированных мочевин и изучении возможности их циклизации с целью получения фосфацикланов, включающих эндо- и экзоциклические атомы фосфора. Нами изучено взаимодействие амидов диэтилфосфорной кислоты (XXVII a,c) с фосфорилированными изоцианатами, содержащими хлорметильную группу при атоме фосфора (I a,b). Амиды диэтилфосфорной кислоты (XXVII a,c) присоединяются к хлорметилизотиоцианатофосфонатам(-фосфинатам) (I a,b) с образованием с высокими выходами дифосфорилированных мочевин (XLIV a-d). Строение соединений (XLIV a-d) подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, спектроскопии, состав - элементным анализом.



I, R = CH<sub>2</sub>Cl(a); PhO(b); XXVII, R = Me(a), Et(c); XLIV, XLV, R = PhO, R<sup>1</sup> = Me(a); R = CH<sub>2</sub>Cl, R<sup>1</sup> = Me(b); R = PhO, R<sup>1</sup> = Et(c); R = CH<sub>2</sub>Cl; R<sup>1</sup> = Et(d)

При действии триэтиламина на дифосфорилированные мочевины (XLIV a-d) образуются оксазафосфолины (XLV a-d) и гидрохлорид триэтиламина. Соединения (XLV a-d) на воздухе быстро гидролизуются. В частности, гидролиз фосфолина (XLVc) сопровождается разрывом экзо- и эндоциклических связей P-N,

отщеплением фенокси-группы и образованием N-этилизоуриониметил(гидрокси)фосфоната (XLVI).



Таким образом, фосфонилированные(фосфинилированные) (тио)мочевины являются удобными синтонами для получения различных P,N,S,O-содержащих циклических соединений, с эндоциклической P-C связью. В зависимости от характера уходящей группы можно получить как ненасыщенные, так и насыщенные циклические структуры. В некоторых случаях наблюдается стереоселективное протекание реакций и возможно получение оптически активных соединений.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Получен широкий круг фосфорилированных тиомочевин, путем присоединения первичных и вторичных аминов,  $\alpha$ -аминоалкилфосфонатов, амидофосфата натрия к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) и на их основе осуществлен синтез различных типов ненасыщенных гетероциклов – замещенных в кольце 1,3,4-тиазафосфолинов.
2. Разработаны методы синтеза хлорметилфосфонилированных(-фосфинилированных) мочевины присоединением аммиака, первичных и вторичных аминов к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам). Впервые установлено, что в зависимости от природы заместителей у терминального атома азота они претерпевают циклизацию под действием основания с образованием насыщенных (1,4,2-диазафосфолинов) или непредельных (1,3,4-оксазафосфолинов) пятичленных кольчатых структур. 1,3,4-Оксазафосфолины, имеющие в составе амидиновую группировку, существуют в растворах в виде двух таутомерных форм.
3. Показано, что присоединение карбоновых и фосфорных кислот к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам), в отличие от аналогичной реакции с изоцианатофосфатами, приводит к образованию не фосфорилированных ацилкарбаматов, а продуктов более сложных вторичных превращений –фосфорилированных мочевины, пирофосфонатов(-фосфинатов), ангидридов карбоновых кислот.
4. Впервые найдено, что N-(дифенилфосфоноил)бензил-N'-фенил- и N'-диалкоксофосфорил(тио)мочевины претерпевают гетероциклизацию с участием дифенилфосфонатного фрагмента - отщеплением молекулы фенола и формированием насыщенных гетероциклов - 1,3,4-диазафосфолинов.

5. Впервые установлено, что хлорметилфосфонилированные-(фосфинилированные) (тио)мочевины – продукты присоединения О,О-дифенил( $\alpha$ -метиламино)бензилфосфоната к хлорметилизо(тио)цианатофосфонатам(-фосфинатам) циклизуются по двум направлениям в зависимости от природы фосфорилированного гетерокумулена вводимого в реакцию. Внутримолекулярные превращения хлорметилфосфонил(-фосфинил)тиомочевин осуществляются с участием хлорметильной и тиокарбонильной групп и приводят к образованию ненасыщенных гетероциклов (1,3,4-тиазафосфолинов); аналогичные по строению мочевины циклизуются - с элиминированием молекулы фенола и получением насыщенных фосфацикланов (1,4,2-диазафосфолидинов).
6. Впервые показано, что амиды диэтилфосфорной кислоты в отсутствие катализатора присоединяются к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием дифосфорилированных мочевины, которые в присутствии основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфолины, включающие эндо- и экзоциклические атомы фосфора.
7. Изученные процессы циклизации N-(О,О-дифенилфосфонил)бензил-N'-арил(тио)мочевин являются стереоселективными, что открывает перспективы для получения оптически чистых фосфацикланов. Синтезирован оптически чистый (S)-(-)-О,О-дифенил( $\alpha$ -фенилэтиламино)бензилфосфонат и на его основе взаимодействием с бис(хлорметил)изоцианатофосфинатом энантиомерно чистый 1,3,4-диазафосфолидин.

#### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:**

1. Хайлова Н. А. Синтез и превращение ацетилокси(хлорметил)фосфонатов и ацетилокси(хлорметил)фосфинатов./ Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, М. А. Пудовик.// Изв. АН. Сер. хим.- 1998.- № 11, С. 2383-2384.
2. Pudovik M. A. The interaction of  $\alpha$ -alkylaminoalkylphosphonates with isocyanates./ M. A. Pudovik, N. A. Khailova, A. A. Shaimardanova, G. M. Saakyan, A. N. Pudovik// XIIth International Conference on chemistry of phosphorus compounds. ICCPC-XII.- Kyiv, 1999.- P. 125.
3. Хайлова Н. А. Взаимодействие хлорметилизоцианатофосфонатов(-фосфинатов) с уксусной кислотой. Синтез 1,4,2-диазафосфолидинов./ Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, Л. В. Аввакумова, Р. Р. Шагидуллин, М. А. Пудовик, В. В. Зверев, А. Н. Пудовик.// Журн. Общ. Химии.- 2000.- Т. 70, № 2.- С. 247-253.
4. Хайлова Н. А. Реакции хлорметилизоцианатофосфонатов(-фосфинатов) с бис(хлорметил)фосфиновой и диэтилфосфорной кислотой. Синтез 1,4,2-диазафосфолидинов./ Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, Л. В. Аввакумова, Р. Р. Шагидуллин, М. А. Пудовик, В. В. Зверев, А. Н. Пудовик.// Журн. Общ. Химии.- 2000.- Т. 70, № 2.- С. 337-339.
5. Хайлова Н. А. Синтез азафосфацикланов на основе реакций  $\alpha$  -аминоалкилфосфонатов с фосфорилированными гетерокумуленами. / Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, Г. М. Саакян, М. А. Пудовик, А. Н. Пудовик.//Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и

алкалоидов Москва, 2001 г.- Азотистые гетероциклы и алкалоиды.: Москва. ИРИДИУМ-ПРЕСС.- 2001.- Т.2.- С. 323.

6. Хайлова Н. А. Синтез N,P,S,O-содержащих гетероциклов на основе внутримолекулярных превращений функционально замещенных хлорметилфосфонатов(фосфинатов)/ Н. А. Хайлова, Р. Х. Багаутдинова, А. А. Шаймарданова, Г. М. Саакян, Н. Е. Крепышева, М. А. Пудовик, А. Н. Пудовик// Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов Москва, 2001 г.- Азотистые гетероциклы и алкалоиды.: Москва. ИРИДИУМ-ПРЕСС.- 2001.- Т.2.- С. 324.
7. Cherkasov R. Synthesis of azaphosphacyclanes on the basis of reactions of  $\alpha$ -aminoalkylphosphonates with bis(chloromethyl)isocyanatophosphinate./ R. Cherkasov, N. Khailova, A. Shaimardanova, G. Saakian, M. Pudovik, A. Pudovik// XV International Conference on Phosphorus Chemistry, Sendai. Japan.2001.- P. 218.
8. Хайлова Н. А. Синтез и строение 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолинов/ Н. А. Хайлова, Н. Е. Крепышева, Г. М. Саакян, Р. Х. Багаутдинова, А. А. Шаймарданова, Т. А. Зябликова, Н. М. Азанчеев, И. А. Литвинов, А. Т. Губайдуллин, В. В. Зверев, М. А. Пудовик, А. Н. Пудовик// Журн. Общ. химии.- 2002.- Т. 72, № 7.- С. 1145-1156.
9. Пудовик М. А. Фосфорилирование этилуретана, мочевины, ацетамида бис(хлорметил)хлорфосфинатом в присутствии поташа./ М. А. Пудовик, Л. К. Кибардина, Г. М. Саакян, Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, Н. Е. Крепышева, А. Н. Пудовик// Журн. Общ. химии.- 2002.- Т. 72, № 7.- С. 1157-1159.
10. Хайлова Н. А. Исследование взаимодействия хлорметилизо-(тио)цианатофосфонатов(-фосфинатов) с амидофосфатами и амидофосфинатами./ Н.А.Хайлова, А.А.Шаймарданова, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик// The International symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V.Kirsanov, Kyiv, Ukraine.- 2002.- С. 59.
11. Хайлова Н. А. Реакции  $\alpha$ -аминоалкилфосфонатов с изо(тио)цианатофосфатами(-фосфонатами, фосфинатами). Синтез 1,3,4-диазафосфолидинов и 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолинов./ Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, Г. М. Саакян, Т. А. Зябликова, Н. М. Азанчеев, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов, Р. М. Мусин, Г. А. Чмутова, М. А. Пудовик, А. Н. Пудовик// Журн. Общ. химии.- 2003.- Т. 73, № 8.- С. 1284-1298.
12. Пудовик М. А. Синтез 1,3,4-диазафосфолидинов./ М. А. Пудовик, Н. А. Хайлова, А. А. Шаймарданова, А. Н. Пудовик// XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Казань.- 2003.- С. 199.